

医薬品開発における薬物動態学的薬物相互作用の予測

著者	神山 恵美
号	44
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	薬第535号
URL	http://hdl.handle.net/10097/57049

氏 名（本籍）
かみ 神 やま 山 え 恵 み 美

学 位 の 種 類
博 士（薬 学）

学 位 記 番 号
薬 博 第 5 3 5 号

学位授与年月日
平 成 22 年 9 月 3 日

学位授与の要件
学位規則第 4 条第 1 項該当

最 終 学 歴
平 成 11 年 3 月 25 日
東北大学
薬学部薬学科卒業

学 位 論 文 題 目

医薬品開発における薬物動態学的薬物相互作用の予測

論 文 審 査 委 員
(主 査) 教 授 山 添 康
教 授 中 畑 則 道
准教授 平 塚 真 弘

論文内容要旨

医薬品開発において、薬物の体内での挙動を明らかにすることは薬効及び安全性を評価する上で非常に重要である。通常、経口投与された薬物は消化管から吸収されて標的組織へ分布し、肝臓で代謝を受けた後に体外に排泄される。これらの過程には多くの薬物代謝酵素や薬物トランスポーターが関与しており、代謝酵素やトランスポーターに対する薬物の親和性や阻害活性ならびに排泄に対するこれらの寄与率などの薬物動態学的特性を精査することは、薬物の体内動態を明らかにする上で肝要である。

今日膨大な数の薬剤が市場に流通し、単剤のみならず多剤併用される機会は非常に多い。これまでに併用投与に伴う薬物動態学的相互作用における有害事象がいくつも報告されており、これらの主な原因は薬物代謝酵素あるいは薬物トランスポーターの阻害または誘導である。したがって、医薬品の開発段階において、薬物代謝酵素ならびに薬物トランスポーターに関わる薬物の特性を評価し臨床に及ぼす影響を予測することは、臨床における薬物相互作用を回避する上で重要であり、薬物の安全性の向上に繋がる。

今日までに主な薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの性状解析が進展し、これら分子の機能を種々の *in vitro* 評価系を用いて定性的および定量的に求めることが可能になりつつある。これに伴い薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの *in vitro* 試験系を用いて臨床における薬物相互作用を予測することがある程度可能となってきたが、薬物動態学的相互作用を起因とする有害事象が起こる可能性を予測するまでには至っていない。その理由の一つとして、有害事象の発現には薬物の薬理作用や安全性など、動態学的特性以外の特性も深く関わっていることが挙げられる。さらに、薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの活性には個体差があり、代謝酵素やトランスポーターに関わる薬物の体内動態を複雑にしている。したがって、臨床での薬物動態学的相互作用に起因する有害事象の発現を予測するには、薬物相互作用の強度のみならず薬物自身の特性や薬物の体内動態の個体差を総合的に考慮した予測システムを構築する必要がある。

薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターの薬物動態学的相互作用を予測し検証する上で最適な薬物群として高血圧治療薬の angiotensin receptor blocker (ARB) が挙げられる。ARB は臨床で単剤のみならず他の高血圧治療剤との併用で使用されるのに加え、ほとんどの高血圧患者は高齢で、別の疾患の併発に伴い複数の薬剤を併用することが多い。そのため、ARB を服用している患者では薬物相互作用が起こる懸念がある。これまでに ARB に関する薬物代謝酵素及び薬物トランスポーターを介した臨床での薬物相互作用がいくつか報告されていることから、本研究では ARB をモデル薬物群として用いて、*in vitro* 試験結果と過去の臨床データを元に薬物代謝酵素および薬物トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の予測法の確立を試みた。さらに、既存の臨床相互作用事例を検索し、臨床での薬物動態学的薬物相互作用に基づく有害事象の発現の可能性を予測するためのシステムの構築に取り組んだ。また、薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を予測する上で必須の ATP binding cassette (ABC) トランスポーターの *in vitro* 評価系をより精度の高い予測に向けて最適化することとした。

まずはじめに、薬物代謝酵素の代表的な P450 の分子種の 1 つである CYP2C9 の代謝活性に対する ARB の阻害作用を評価し、臨床における薬物相互作用の可能性について回顧的に検証した。薬物相互作用の予測のための指標として K_i 値と臨床薬物相互作用試験での C_{max} の比 (C_{max}/K_i 値) を用いた。その結果、CYP2C9 に対する阻害活性が最も強いロサルタンにおいても、臨床で CYP2C9 が関わる薬物相互作用を引き起こすリスクは低いことを明らかにした。このことは、いずれの ARB も臨床ではこれらが原因となる CYP2C9 を介した薬物相互作用が認められていないことと一致していた。したがって、 C_{max}/K_i 値を指標として用いた薬物相互作用の予測は、CYP2C9 を含む P450 の薬物相互作用の予測に適応が可能であると考えられた。また、オルメサルタンとバルサルタンは CYP2C9 に対する阻害能が低いことが明らかとなった。これらのように、CYP2C9 活性の阻害作用が弱く基質にもならない薬物は、CYP2C9 を介した相互作用薬および被相互作用薬となるいずれの薬物相互作用も回避できることから、併用される機会の多い ARB として有益であると考えられる。

臨床における薬物トランスポーターを介した薬物相互作用を予測するにあたり、ABC トランスポーターの 1 つである human multidrug resistance 1 (hMDR1) の輸送評価に汎用されている Caco-2 細胞の利用が有用と考えられる。しかしながら、経口吸収性評価のために構築された Caco-2 細胞実験系において、汎用されている条件が薬物トランスポーターの輸送評価に最適な条件であるかは不明である。そこで、Caco-2 細胞の各培養期間での ABC トランスポーターの輸送活性および発現量について調べ、*in vitro* 評価系の最適化を行った。その結果、human multidrug resistance-associated protein 2 (hMRP2) および human breast cancer resistance protein (hBCRP) の輸送活性は 2 週間培養した細胞で最も高いことが明らかとなった。また、hMDR1 の輸送活性は、1 あるいは 2 週間培養した細胞で高かったが、1 週間培養した細胞では輸送活性を評価するにはタイトジャンクションの形成が不十分であると考えられたことから、hMDR1 の輸送活性も 2 週間培養された細胞で評価すべきであることが明らかとなった。また、2 週間培養された細胞での各トランスポーターの輸送活性に対する典型的阻害剤の阻害作用は、従来の 3 週間培養された細胞と同程度であり、従来の評価法と質的な違いはほとんど認められないことが明らかとなった。したがって、ABC トランスポーターの輸送活性評価には、2 週間培養された Caco-2 細胞を用いるのが最良であることが示された。

次に、hMDR1 の輸送活性に対する ARB の阻害作用を評価し、臨床における薬物相互作用の可能性について回顧的に検証した。 IC_{50} 値と推定消化管内濃度 $[I]$ の比 ($[I]/IC_{50}$ 値) を指標として用いると、ジゴキシシンと小腸 hMDR1 を介した薬物相互作用を起こすテルミサルタンでその値が最も高かった。また、カンデサルタンおよびイルベサルタンは *in vitro* 試験では hMDR1 阻害作用を示したが $[I]/IC_{50}$ 値は低く、両 ARB では臨床での薬物相互作用の報告がないことと一致した。したがって、 $[I]/IC_{50}$ 値を用いた本手法が薬物相互作用の予測に有用であることが示された。

最後に、臨床における薬物動態学的薬物相互作用の事例を検索し、薬物相互作用に基づく有害事象の可能性を予測する総合的なシステム構築に必要な項目について考察した。先に確立した C_{max}/K_i (IC_{50}) 値あるいは $[I]/IC_{50}$ (K_i) 値の予測指標に加え、薬物相互作用を受ける薬物の治療域の大きさあるい

は代謝や輸送経路の多様性を考慮することで、予測精度が向上することを示した。実際に CYP2C9 や hMDR1 以外の代謝酵素またはトランスポーターに関わる既知の薬物相互作用事例でも、予測結果と臨床事例で矛盾のない結果が得られた。また、薬物相互作用を受ける薬物の特性のみならず、患者の特性を考慮することで、臨床における薬物動態学的薬物相互作用に基づく有害事象の発現の予測が可能になることが示された。

以上のことから、本研究において薬物代謝酵素および薬物トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の予測に有用な予測指標を確立し、薬物動態学的相互作用に基づく有害事象の臨床での発現予測システムを提示することが出来たと考えられた。

審査結果の要旨

今日膨大な数の薬剤が市場に流通し、これまでに併用投与に伴う薬物動態学的相互作用における有害事象がいくつも報告されており、これらの主な原因は薬物代謝酵素あるいは薬物トランスポーターの阻害または誘導である。したがって、医薬品の開発段階において、薬物代謝酵素ならびに薬物トランスポーターに関わる薬物の特性を評価し臨床に及ぼす影響を予測することは、臨床における薬物相互作用を回避する上で重要である。

今日までに主な薬物代謝酵素や薬物トランスポーターの性状解析が進展し、これら分子の機能を種々の *in vitro* 評価系を用いて定性的および定量的に求めることが可能になりつつある。これに伴い薬物代謝酵素および薬物トランスポーターの *in vitro* 試験系を用いて臨床における薬物相互作用を予測することがある程度可能となってきたが、薬物動態学的相互作用を起因とする有害事象が起こる可能性を予測するまでには至っていない。薬物代謝酵素および薬物トランスポーターについては、臨床での薬物動態学的相互作用に起因する有害事象の発現を予測するには、薬物相互作用の強度のみならず薬物自身の特性や薬物の体内動態の個体差を総合的に考慮した予測システムを構築する必要がある。

Angiotensin receptor blocker (ARB) は臨床で単剤のみならず他の高血圧治療剤との併用で使用されるのに加え、ほとんどの高血圧患者は高齢で、別の疾患の併発に伴い複数の薬剤を併用することが多い。そこで、本研究では ARB をモデル薬物群として用いて、*in vitro* 試験結果と過去の臨床データを元に薬物代謝酵素および薬物トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の予測法の確立を試みた。

その結果、 C_{\max}/K_i (IC_{50}) 値あるいは $[I]/IC_{50}$ (K_i) 値の予測指標に加え、薬物相互作用を受ける薬物の治療域の大きさあるいは代謝や輸送経路の多様性を考慮することで、予測精度が向上することを示した。本研究は薬物代謝酵素および薬物トランスポーターを介した薬物動態学的相互作用の予測に有用な予測指標を確立し、臨床での有害事象の発現を予測した点で、博士論文に値するものと判断した。